

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 河 原 崎 彩 子

主論文 1 編

Sulforaphane suppresses cell growth and collagen expression of keloid fibroblasts.

Wound Repair and Regeneration, 2017 [Epub ahead of print]

審 査 結 果 の 要 旨

ケロイドは異常な創傷治癒によっておこる線維増殖性の疾患であり、線維芽細胞の増殖とコラーゲンを含めた細胞外マトリックスの異常蓄積を特徴とするが、難治である。その病因は、未だ十分に明らかではないが、近年の多岐にわたる研究から、TGF- β や IL-6 などの成長因子やサイトカインが高発現しており、それらの制御異常が病態に関与していることが示されてきた。申請者は、これらを標的としうる薬剤の探索から、sulforaphane（以下、SFN と表記する。）がケロイド線維芽細胞の増殖を抑制し、コラーゲン発現を抑制することを見出した。SFN はアブラナ科野菜に含まれる isothiocyanate の一種であり、既報では抗腫瘍効果、抗酸化作用、抗炎症効果が示されている。本研究では、SFN によるケロイド線維芽細胞に対する作用機序解析を行った。

ケロイド由来線維芽細胞株の細胞増殖能に対する評価の結果、SFN により有意な増殖抑制が認められた ($P < 0.01$)。さらにフローサイトメトリーによる細胞周期解析の結果、SFN によって G2/M 期停止とアポトーシスの誘導が認められた ($P < 0.01$)。次に、I 型及びⅢ型コラーゲンの発現に対する SFN の影響について検証した。いずれのコラーゲン分子についても、SFN の濃度依存的な発現抑制が認められた。以上の SFN によるケロイド線維芽細胞に対する細胞増殖抑制作用とコラーゲン発現抑制作用は、正常線維芽細胞に対しても部分的に認められたものの、ケロイド線維芽細胞に対する効果に比して弱い傾向を示した。さらに、その分子機序について検討するため、炎症性サイトカインである IL-6 の発現に対する SFN の影響を評価した。ケロイド線維芽細胞の IL-6 mRNA 発現は SFN によって抑制され、ELISA による培養上清中の IL-6 濃度も SFN によって著明に抑制された。また、IL-6 の下流シグナル分子である Stat3 やコラーゲン発現に関わる Smad3 や α -SMA の発現に対しても SFN による抑制効果が示された。ケロイド線維芽細胞と末梢血単核球細胞 (PBMC) との共培養下における、SFN の影響についても検討した結果、ケロイド線維芽細胞に対して増殖抑制および COL1A2 と IL-6 の発現抑制が認められた。共培養に用いた PBMC に対しても IL-6 の発現抑制がみられており、両細胞に対する SFN の IL-6 発現抑制作用がケロイド線維芽細胞の増殖抑制と COL1A2 発現抑制に関与した可能性が示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、申請者らは、SFN がケロイド線維芽細胞に対して、細胞増殖ならびにコラーゲン発現抑制効果を有する作用を新規に見出し、今後のケロイド治療薬としての可能性を有することから、医学上価値ある研究と認める。

平成 29 年 3 月 16 日

審査委員 教授 田 口 哲 也 ㊞

審査委員 教授 松 田 修 ㊞

審査委員 教授 加 藤 則 人 ㊞